

Romana Vulturar

Neurotransmiterea, procese biochimice și implicații în patologia genetică umană



Romana Vulturar

**Neurotransmiterea, procese biochimice
și implicații în patologia genetică umană**

Romana Vulturar

**Neurotransmiterea,
processe biochimice și implicații
în patologia genetică umană**

Presa Universitară Clujeană

2017

CUVÂNT ÎNAINTE

Neurotransmiterea și defectele din metabolismul neurotransmițătorilor aparțin unui domeniu actual, aceste boli reprezentând o categorie de anomalii considerate inițial „*boli rare, netratabile, adesea fatale*”. Aceste defecte sunt încadrate în domeniul bolilor genetice de metabolism și, în ultimii ani, ca urmare a progreselor legate de diagnosticul precoce și de terapia unora dintre afecțiunile acestui grup, *bolile genetice de metabolism* sunt considerate (într-o proporție din ce în ce mai mare) ca fiind *anomalii tratabile*. Ele rămân în continuare boli care pot evolua cu episoade acute, extrem de severe, ca forme intermitente de boală, sau cu un parcurs neurodegenerativ sever. Rămâne însă neschimbată apartenența acestor tulburări la categoria *bolilor rare*, numite și „*orphan disease*” (cu o prevalență de cca 1:2 000 indivizi în populația generală).

În cursul celor peste 100 de ani de la publicarea articolului lui Garrod, s-au recunoscut peste 300 de astfel de anomalii având caracter genetic; s-a arătat că acest tip de boli pot afecta orice proteină, fie aflată în membrana celulară (receptori, canale), fie în citosolul celulelor, ori în interiorul organelor celulare, sau chiar extracelular.

În ultimii ani, pentru multe boli genetice de metabolism s-au elaborat metode performante de diagnostic biochimic [având la bază cromatografia schimbătoare de ioni (IEC), cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC), gaz cromatografia, spectrometria de masă, spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară]; ele permit detectarea unor metaboliți – cu caracter de

markeri specifici – a căror concentrație modificată în fluidele biologice permite stabilirea diagnosticului biochimic pentru cei afectați de aceste boli. Identificarea acestor perturbări biochimice chiar în primele zile de viață stă la baza abordării moderne a depistării pacienților cu astfel de boli prin analiza tipurie a unor cantități mici de sânge („*screening*”-ul neonatal). În plus, este necesară monitorizarea cazurilor diagnosticate care pot beneficia de terapie și ajustare conform vârstei și particularităților fenotipice.

În plus, în domeniul geneticii moleculare s-au reliazat progrese deosebite care au permis abordări moderne, la nivelul exonilor din genom (WES) sau chiar de tip whole genome sequencing (WGS). Astfel, testele de genetică moleculară completează evaluarea clinică, și adesea au permis identificarea unor defecte noi.

Mulumesc în mod special D-nei Dr. Gabriella Horvath (din Spitalul Clinic Universitar British Columbia Children's Hospital-din Vancouver, Canada), medic specialist în boli genetice de metabolism, care m-a îndrumat cu mult profesionalism pe parcursul celor 3 luni de stagiu în acest centru universitar.

Romana Vulturar,
Medic primar genetică medicală

CUPRINS

I. Introducere privind procesul de neurotransmitere	9
II. Anomaliile genetice ale neurotransmițătorilor, defecte incluse în bolile genetice de metabolism	13
II.1. Caracteristici generale privind bolile genetice de metabolism	13
II.2. Scurt istoric, repere	19
II.3. Clasificarea bolilor genetice de metabolism în funcție de aspectele clinice și fiziopatologie	22
III. Defecte genetice (primare) ale metabolismului neurotransmițătorilor	25
III.1. Defecte în metabolismul glicinei și serinei	25
III.2. Defecte în metabolismul pterinelor și aminelor biogene	32
III.3. Defecte în metabolismul acidului gama amino butiric (GABA)	34
III.4. Defecte în metabolismul vitaminei B ₆ (piridoxal fosfatul)	37
III.5. Defecte în metabolismul creatinei	40
III.6. Deficiența sulfat oxidazei	41
III.7. Deficiența congenitală (genetică) a proteinei de tip transportor al glucozei (GLUT1) de la nivelul barierei hematoencefalice	43
III.8. Epilepsia cu răspuns la administrarea acidului folic	45

IV. Defecte genetice cu afectarea secundară	
a metabolismului neurotransmițătorilor	47
IV.1. Anomalii din metabolismul aminoacizilor,	
fenilcetonuria – un exemplu	47
IV.2. Aciduriile organice	54
IV.3. Tulburări ale îndepărtării amoniacului	
(defecte în ciclul ureei).....	59
IV.4. Bolile lisosomale.....	62
IV.5. Bolile peroxisomale.....	65
IV.6. Anomaliile metabolismului izoprenoizilor și sterolilor	66
IV.7. Defectele congenitale de glicozilare	66
IV.8. Tulburări în transportul sau utilizarea	
cuprului, fierului sau zincului	67
IV.9. Tulburări în metabolismul energetic	
(anomaliile mitocondriale sau mitocondriopatiile).....	68



ISBN 978-606-37-0254-9